Einige Beiträge

zur

Kenntnis der Wirkung des Quecksilberoxycyanids.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Facultät

der

kgl. bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

unter dem Präsidium des Herrn

Professor Dr. Tappeiner

vorgelegt von

Josef Paintner, cand. med.

aus **Piegendorf** (Niederb.).

LANDSHUT, 1894.

Druck der Jos. Thomann'schen Buchdruckerei.

(J. B. v. Zabuesnig.)

Einige Beiträge

zur

Kenntnis der Wirkung des Quecksilberoxycyanids.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Facultät

der

kgl. bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

unter dem Präsidium des Herrn

Professor Dr. Tappeiner

vorgelegt von

Josef Paintner, cand. med.

aus Piegendorf (Niederb.).

LANDSHUT, 1894.

Druck der Jos. Thomann'schen Buchdruckerei.

(J. B. v. Zabuesnig.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/einigebeitragezu0000jose

Einige Beiträge

zur

Kenntnis der Wirkung des Quecksilberoxycyanids.

Das Quecksilber, schon von den alten egyptischen Ärzten gekannt und zu Heilzwecken verwendet, hat sich in den letzten Jahrzehnten einen ganz hervorragenden Platz unter den Arzneimitteln erobert, teils wegen seiner spezifischen Wirkung bei Lues, teils wegen seiner hohen antiseptischen Eigenschaften und seiner diuretischen Wirksamkeit. Doch neben diesen therapeutischen Eigenschaften besitzen die Präparate des Quecksilbers eine hohe toxische Wirkung und gerade das am meisten verwendete Präparat, Sublimat, das stärkste Desinficiens der Neuzeit, zeichnet sich dadurch besonders aus. Und so sind auch in den letzten zehn Jahren eine stattliche Reihe von Vergiftungen mit Quecksilber-Präparaten bekannt geworden, von denen 90 Procent Medizinalvergiftung sind. — Es ist daher leicht begreiflich, dass man in den letzten Jahren bemüht war, neue Quecksilberpräparate, die die gleich guten therapeutischen Wirkungen besitzen, aber weniger giftig, weniger ätzend wären, herzustellen.

v. Bamberger versuchte das Quecksilberalbuminat und -peptonat. — Als dieses keine Vorzüge vor den anderen Hg-Verbindungen aufwies, versuchte man Hg mit anderen Amidokörpern zu verbinden. So hat v. Mering das Glycocholl und Succinimid, v. Tolmatscheff das Acetamid und Burkhardt das Blutserumquecksilber benutzt. Doch keines genügte den an dasselbe gestellten Forderungen.

Im Jahre 1888 nun wurde von einem französischen Arzte Chibret [1]) eine Arbeit veröffentlicht, in der er seine Erfahrungen mit einem neuen Quecksilberpräparat, „Quecksilberoxycyanid", niederlegte. Er betonte vor allem die geringe Giftigkeit des Mittels, die grössere antiseptische Wirkung dem Sublimat gegenüber und vor allem die vollkommene Reizlosigkeit, weswegen es sich besonders zur Wundbehandlung eigne. Dr. Boer [2]) in Berlin wandte das Mittel ebenfalls an. Doch dieser drückt sich schon weniger begeistert aus: „In der That kann ich mich über die Heilerfolge in zufriedener Weise aussprechen, indem ich schon damit zufriedengestellt bin, dass dieses Präparat dem mir stets als vorzüglich bewährten Sublimat in nichts nachsteht." —

Auch in der Münchener Universitäts-Augenklinik wurde das Präparat vielfach und mit gutem Erfolge angewendet. Auf Veranlassung des Privatdozenten Dr. Schlösser untersuchte Rüth im hiesigen pharmakologischen Institute die toxischen Eigenschaften des Quecksilberoxycyanids. Er stellte seine Versuche an hungernden Kaninchen an und kam zu dem Resultate, dass das Präparat hohe giftige Wirkung besitze. Er achtete dabei vor allem auf die Erscheinungen, die von der Niere aus sich zeigten und katheterisierte deshalb die Tiere. Schon bei ganz kleinen Gaben von 0,0005 gr pro Kilo sah er Eiweiss im Harn auftreten, während bei Dosen von 0,0037 gr pro Kilo der Tod innerhalb vier Tagen erfolgte. — Dr. Rüth verwandte bei seinen Versuchen zwei im Handel erhältliche Präparate. Eine chemische Analyse beider Präparate, die von Dr. Brandl angestellt wurde, ergab, dass beide einen verschiedenen Hg-Gehalt hatten, das eine 78,3 %, das andere 76,2 % und dass der Hg-Gehalt beider weit unter der von der Formel Hg o Hg $(CN)_2$ geforderten stehe. Dr. Brandl stellte nun ein neues Präparat her, dessen Hg-Gehalt dem von der Formel verlangten 85,5 % entspricht. Es krystallisiert in schönen feinen, glitzernden Nadeln und ist nur wenig in Wasser löslich circa

1) Comptes rendus de l' Academie des scienes CVII p. 119. Etudes comparatives des pouvoris antiseptiques du cyanure de mercure, de l'oxycyanure de mercure et de sublima!

2) VII period. internat. Ophtalmolog. Congress 1888.

0,98 %. — Da Rüth die Arbeit nicht mehr fortsetzen konnte, so hatte Herr Professor Tappeiner die Güte, mir die weitere Fortsetzung der Versuche mit dem neuen Präparate zu übertragen. —

Meine Versuche nun zerfallen in drei Abteilungen:

I. Wirkung des Quecksilberoxycyanids auf Eiweiss.

Während alle löslichen Quecksilberverbindungen vermöge der besonders starken Affinität des Hg zu Eiweiss an allen Applicationsorten sehr stark ätzend wirken, sollte diese Eigenschaft dem Quecksilberoxycyanid nach Chibret fehlen. Ich stellte nun vergleichende Versuche an zwischen der eiweissfüllenden Wirkung des Sublimats und der des Hg-Oxycyanids und benutzte dazu frisches Blutserum.

Eine 0,3 % Sublimatlösung brachte in 5 ccm Blutserum bei 50 Tropfen einen dauernden Niederschlag hervor.

Eine 0,2 % Sublimatlösung in 5 ccm bei 70 Tropfen einen bleibenden Niederschlag.

Eine 0,1 % Sublimatlösung in 5 ccm bei 100 Tropfen eine dauernde Füllung.

Dagegen brachte eine fast 1 % Quecksilberoxycyanidlösung in 5 ccm Blutserum erst bei 43 Tropfen einen bleibenden Niederschlag.

Eine 0,5 % Lösung erhielt den Niederschlag erst bei 80 Tropfen dauernd.

Bei geringeren Konzentrationen konnte eine bleibende Füllung nicht mehr erreicht werden. 1 % Quecksilberoxycyanidlösung in Überschuss zu Blutserum gesetzt, löste die Füllung nicht.

Es geht nun daraus hervor, dass die eiweissfüllende und ätzende Eigenschaft des Quecksilberoxycyanids nicht so bedeutend ist, wie die des Sublimats, jedoch nicht unterschätzt werden darf. Hiemit stimmt auch die Erfahrung, die ich an meinen Versuchstieren machte, indem fast an jeder Injectionsstelle Reaction eintrat.

II. Toxische Wirkung des Quecksilberoxycyanids.

Rüth stellte seine Versuche an hungernden Tieren an und gewann den Harn durch Katheterisieren. Dabei passierte es ihm bei den Versuchen zur Bestimmung der untersten toxischen Grenze des Mittels, dass er Verletzungen der Harnröhre setzte, Blut in den Harn und so ein ungenaues Resultat bekam. Ich machte deshalb meine Versuche an normalen, nicht hungernden Tieren und untersuchte den spontan gelassenen Harn.

Die Tiere bekamen immer nur eine einzige Injection und zwar subcutan unter die Bauchdecken. Nur ein Kaninchen, bei dem ich die chronische Vergiftung erzielen wollte, bekam während 8 Tagen jeden Tag eine unter der toxischen Grenze stehende Dosis. Die Versuche begann ich mit sehr kleinen Dosen und stieg dann bis zur letalen.

Erster Versuch.

Gewicht des Kaninchens 1500 gr. Normale Atmung 80 per Minute. Das Tier bekommt 0,0005 gr (**0,00033**)[1] Quecksilberoxycyanid injicirt.

Versuchstage	Beobachtungszeit	Harnmenge	Eiweiss[2]	Zucker[3]	Respirat.	
11.XII.	9h. 52'	—	—	—	80	Injection.
	11. 15'	—	—	—	60	
	11. 55'	—	—	—	72	Kot hart.
	2. 15'	—	—	—	72	Kot hart.
	4. —	—	—	—	72	
12.XII.	8. 12'	—	—	—	72	
	10. 20'	52	—	—	72	Harn trüb, alkalisch.

Im Schaume finden sich glitzernde Krystalle;

Microscopisch: Fast kein Sediment; einige krümmelige Massen von phosphors. Kalk, verschwinden auf Essigsäurezusatz ohne Aufbrausen.

---

1) Die eingeklammerte und **fett** gedruckte Zahl bedeutet immer die Menge Quecksilberoxycyanid auf das Kilo berechnet.

2) Von den Eiweissproben wurden stets zwei gemacht: die Heller'sche und die mit Essigsäure und Ferrocyankalium.

3) Von den Zuckerproben wurden ständig die Trommer'sche und Nylander'sche, in zweifelhaften Fällen auch die Gährungsprobe gemacht.

Zweiter Versuch.

Gewicht des Tieres 3020 gr. Normale Atmung 84.

Subcutane Injection von 0,002 gr. (0,0006) Quecksilberoxycyanid.

Versuchstage	Beobachtungszeit	Harnmenge	Reaction	Eiweiss	Respirat.	
12.XII.	12h. —	—	—	—	94	Injection.
	2. 30'	—	—	—	84	
	4. 20'	—	—	—	90	
13.XII.	8. 15'	25	alkal	—	84	Harn trüb; wenig glitzerndeKrystalle. Sehr viel Sediment.
	2. 30'	—	—	—	84	
	4. 40'	—	—	—	80	
14.XII.	8. 15'	70	alkal	—	80	Im Schaume glitzernde Krystalle. Wenig Sediment; einige Sargdeckelkrystalle.

Dritter Versuch.

Gewicht des Tieres 3070 gr. Normale Atmung 84.

Injection von 0,0023 (0,0007) gr Quecksilberoxycyanid.

Versuchstage	Beobachtungszeit	Harnmenge	React.	Eiweiss	Zucker	Kot.	Respirat	
13.XII.	11h. —	—	—	—	—	—	84	Injection.
	2. 30'	—	—	—	—	—	84	
	4. —'	—	—	—	—	—	70	
	6. —'	90	alk.	Eiweiss	—	hart	66	Sehr viel Sediment, teils in Kugelform, teils in Cylindern angeordnet.
14.XII.	11. 15'	—	—	—	—	—	66	
	11. 30'	60	alkal.	viel	—	—	66	Harn hell.
15.XII.	8. —'	65	alkal.	viel	—	—		Microse: Sehr viel krümmelig. Sediment, teils zerstreut, teils in Cylinderform angeordnet.
	7. 30'	100	alkal.	viel	—	—	70	

Versuchstage	Beobachtungszeit	Harnmenge	React.	Eiweiss	Zucker	Kot.	Respirat.	
16.XII.	10h.20'	45	alkal.	Weniger	—	—	66	Eine Unmasse von cylinderförmig angeordneten Sedimenten.
	11. 15'	17	„	„	—	hart	60	Mit dem Harn wird eine reichliche Menge eines gelben feinen Sediments entleert. Microscop. als kohlensaurer Kalk sich darstellend.
	12. —	—	—	—	—	hart	60	
	2. 30'	30	alkal.	wenig	—	—	—	Neben d. Harn reichlicher Niederschlag.
	4. 15'	15	„	„	—	hart	76	Neben d. Harn reichlicher Niederschlag.
	5. —	17	„	„	—	—	60	Kein Niederschlag mehr neben d. Harn.
17.XII.	8. 40'	15	Neutral	Spuren	—	—	60	Reichliches Sediment, aber kein Niederschlag.
	10. 15'	40	alkal.	„	—	—	—	
	2. 30'	20	„	Frei	—	—	—	
	7. —	45	„	„	—	—	—	Microsc. kümmeliges Sediment und sehr voluminöse cylinderförmige Elemente.

Vierter Versuch.

Gewicht des Tieres 1640 gr. Normale Atmung 70.

Einmalige subcutane Injection von 0,0014 (0,0008) gr Queck-silberoxycyanid.

Versuchs-tage	Beobach-tungszeit	Harn-menge	React.	Eiweiss	Kot	Respirat.	
13.XII.	5h.—	—	—	—	—	70	Injection.
14.XII.	8. 15'	20	alkal.	Eiweiss	—	70	Microsc. Sehr wenig Sediment.
	12. —	70	„	„	—	60	Sehr viel kohlensaur. Kalk, teils in Kugel-, teils in Bisquitform.
15.XII.	8. 30'	10	„	Spuren	—	66	
	2. 30'	30	„	Frei	—	70	Einige cylinderför-mig angeordnete Ele-mente.

Fünfter Versuch.

Gewicht des Kaninchens 1500. Normale Atmung 80.

Einmalige subcutane Injection von 0,004 (0,0025) gr Hg-Oxycyanid.

Versuchs-tage	Beobach-tungszeit	Harn-menge	Eiweiss	Zucker	Kot	Respirat.	Temperat.	
20.XII.	10h.—	—	—	—	—	90	39,5 ° C.	
	10. 08'	—	—	—	—	96		
	10. 20'	—	—	—	—	90		
	10. 30'	—	—	—	—	84		
	10. 45'	—	—	—	—	78		
	11. —	—	—	—	—	69		
	11. 10'	—	—	—	hart	51		
	11. 30'	—	—	—	—	42		
	11. 40'	—	—	—	—	48		
	12. —	—	—	—	—	48		
	2. 30'	—	—	—	hart, sehr viel	60	Tier frisst nicht.	
	3. 30'	—	—	—	hart, sehr viel	48		
	4. —	—	—	—	hart	50		
	8. —	70	Eiweiss	—	hart, sehr viel	—	Tier frisst wenig. Neben d. Harn findet sich wieder auf einem Häuf-chen vereinigt 4—5 ccm gelben Sediments.	

Versuchstage	Beobachtungszeit	Harnmenge	Eiweiss	Zucker	Kot	Respirat.	Temperat.
21.XII.	8h.—	—	—	—	weich	48	Tier frisst.
	9. —	—	—	—	—	54	39,5 ° C.
	10. —	—	—	—	—	42	
	12. —	—	—	—	sehr weich	48	
	2. —	—	—	—	„ „	54	
	5. 30'	—	—	—	—	54	
	8. —	50	viel	—	viel, weich	60	Hyaline Cylinder, Epithelien.
22.XII.	8. —	—	—	—	—	60	Wenig Sedimentbildung.
	10. —	—	—	—	—	54	
	12. —	—	—	—	weich	48	
	8. —	30	mässig	—	—	54	Keine hyalinen Cylinder.
23.XII.	8. —	93	mässig	—	weich	54	
	12. —	—	—	—	hart	—	39,5 ° C.
	2. —	—	—	—	hart	60	
	6. —	135	Spuren	—	—	—	React. sauer.
24.XII.	10. —	30	Frei	—	hart	60	React. neutral.

Sechster Versuch.

Gewicht des Kaninchens 2970 gr. Normale Atmung 72. Einmalige subcutane Injection von 0,01 (0,0034) gr Hg-oxycyanid.

Versuchstage	Beobachtungszeit	Harnmenge	React.	Eiweiss	Zucker	Kot	Respir.	Temperat.
14.XII.	2h.50'	—	—	—	—	—	96	39,5 ° C. Injection. Tier ist darnach sehr unruhig.
	3. 20'	—	—	—	—	—	126	
	3. 30'		—			—	138	
	3. 40'	—	—	—	—	—	160	
	3. 45'	—	—	—	—	—	128	
	3. 55'	—				—	96	
	4. 05'		—			—	72	Tier wird ruhiger.
	4. 20'	—	—		—	—	72	

Versuchstage	Beobachtungszeit	Harnmenge	React.	Eiweiss	Zucker	Kot	Respir.	Temperat.
	4h.40'	—	—	—	—	—	60	
	6. 30'	17	alkal.	sehr viel	—	—	56	Sehr wenig Sediment.
15.XII.	8. 30'	—	—	—	—	—	42	Tier frisst nicht.
	9. 30'	—	—	—	—	—	48	
	10. —	—	—	—	—	—	42	
	11. —	—	—	—	—	hart, viel	—	
	11. 30'	—	—	—	—	„	54	Atmung unregelmässig.
	12. —	—	—	—	—	—	54	
	2. 35'	—	—	—	—	—	36	
	3. 25'	—	—	—	—	—	42	37,6 ° C.
	4. 30'	—	—	—	—	—	54	
16.XII.	8. 30'	30	alkal.	sehr viel	viel	hart	52	37,6 ° C. Hyaline Cylinder, Epithelien.
	10. —	—	—	—	—	—	54	
	11. —	—	—	—	—	—	45	
	12. —	—	—	—	—	—	48	
	2. 30'	—	—	—	—	—	36	Atmung unregelmässig.
	4. 30'	—	—	—	—	—	36	
	5. —	—	—	—	—	hart	36	
	6. —	—	—	—	—	—	40	Atmung sehr angestrengt.
17.XII.	8. 40'	—	—	—	—	hart	54	36,9 ° C. Das Tier legt die Schnauze auf den Boden. Ab und zu hebt es den Kopf mechanisch und lässt ihn wieder sinken. Reflexe schwach.
	9. 40'	—	—	—	—	—	42	
	10. 15'	—	—	—	—	—	48	
	10. 50'	—	—	—	—	—	48	
	11. 40'	—	—	—	—	—	48	

Versuchstage	Beobachtungszeit	Harnmenge	React.	Eiweiss	Zucker	Kot	Respir.	Temperat.	
	2. —	—	—	—	—	—	42		
	7. —	—	—	—	—	—	42		Tier liegt auf der Seite. Bei der Herausnahme bleibt es ohne jede Bewegung liegen.

18.XII. Morgens tot im Käfig.

Sectionsbefund.

An der Injectionsstelle ein derber Knoten, aus dem sich eine schmierige weisse Masse entleert.

Im Abdomen eine geringe Menge dunkelbrauner Flüssigkeit. Blase vollkommen leer. Gedärme sehr stark gefüllt, meteoristisch aufgetrieben.

In der Pleurahöhle eine ganz geringe Menge seröser Flüssigkeit.

Lungen sehr stark hyperaemisch; die unteren Partien dunkel verfärbt. Die Schnittfläche entleert bei Druck eine sehr reichliche Menge von schaumiger Flüssigkeit; Luftgehalt nicht gross.

Herz: Linker Ventrikel fast leer, fest contrahiert, während der rechte strotzend gefüllt mit geronnenem Blute.

Darm: Im Rectum reichlich geballte, harte Kotmassen. Schleimhaut leicht injiciert, ebenso Colon descendens. Einige Follikel leicht geschwellt.

Niere: Rinde- und Marksubstanz stark injiciert. Beim Einschneiden fliesst eine grössere Menge Blutes ab. Nieren etwas vergrössert. Auffallend ist, dass zwischen den äusseren $^2/_5$ und den inneren $^3/_5$ der Nierensubstanz eine Zone sich findet, die stark injiciert ist.

Siebenter Versuch.

Gewicht des Tieres 1400 gr. Normale Atmung 66.

Einmalige subcutane Injection von 0,007 (0,005) gr Queck-silberoxycyanid.

Versuchstag	Beobachtungszeit	Respirat.	Harn	Kot	
27.XII.	$3^{h}.30'$	54	—	—	Injection. Tier ist darnach vollkommen ruhig.

Versuchstag	Beobachtungszeit	Respirat.	Harn	Kot	
	3. 35'	48	—	—	
	3. 40'	90	—	—	Tier wird sehr unruhig. Atmung oberflächlich.
	3. 42'	84	—	—	
	3. 50'	72	—	—	
	3. 55'	54	—	—	Tier liegt ruhig.
	3. 57'	54	5	—	Kein Eiweiss.
	4. —	54	—	—	
	4. 05'	60	—	—	
	4. 10'	54	—	—	
	4. 20'	54	—	hart	
	4. 25'	46	—	—	

28.XII. Tier liegt morgens tot im Käfig.

Sectionsbefund.

An der Injectionsstelle leichte Rötung und eine reichliche sulzige Masse zwischen Haut und Muskulatur.

Herz: Linker Ventrikel contrahiert, leer. Rechter Ventrikel strotzend gefüllt mit teils flüssigem, teils locker geronnenem Blute.

Lunge zeigt ein gesprengeltes Aussehen; einzelne Partien dunkel, die andern zinnoberrot.

Niere und Rectum zeigen keine Veränderung. Im Rectum harter, geballter Kot. In der Blase ein ccm trüben Harns.

Während ich diese Versuche anstellte, wollte ich nun auch die Erscheinungen der chronischen Hg-Vergiftung studieren. Zu diesem Zwecke injicierte ich ein mittleres Kaninchen 6 Tage hintereinander mit einer Dosis, die etwas unter der toxischen Grenze stand. Im ganzen bekam das Tier eine Menge, die der tötlichen Dosis entsprach.

Achter Versuch.

Gewicht des Tieres 1450 gr. Atmung normal 75.

Das Tier bekommt sechs Tage hintereinander je 0,0007 (0,0005) gr Hg-Oxycyanid subcutan injiciert.

Versuchstage	Beobachtungszeit	Harnmenge	Reaction	Eiweiss	Respirat.	
11.XII.	10h.45'	—	—	—	84	Injection.
	11. 15'	—	—	—	75	
	11. 52'	—	—	—	68	Kot hart.
	2. 15'	—	—	—	40	Kot hart.
	4. —	—	—	—	80	
	6. 45'	44	alkal.	—	—	Harn trüb. Viel Sediment.
12.XII.	12. —	40	„	—	60	Harn trüb. Injection.
	3. 50'	38	neutral	—	60	Harn hell, klar. Kot hart.
13.XII.	8. —	—	—	—	60	
	11. —	—	—	—	—	Injection.
	4. 40'	60	alkal.	—	66	Sehr viel Sediment.
	7. 15'	30	sauer	—	—	
14.XII.	12. —	—	—	—	68	Injection.
	2. 10'	35	alkal.		60	Kot weich.
	6. 30'	45	sauer	—	66	Harn hell, wasserklar.
15.XII.	12. —	—	—	—	60	Injection.
	2. 35'	65	alkal.	—	—	Harn hell.
	7. 35'	25	neutral	—	—	„ „
16.XII.	12. —	—	—			Injection.
	2. 30'	70	alkal.		66	
	4. 20'	20	„	—	—	Harn hell.
	5. 45'	30	„	—	—	Harn wasserhell.
17.XII.	7. 30'	15	„	—	70	

Am Bauche des Tieres sind fünf harte, derbe Knoten zu fühlen, entsprechend den Injectionsstellen.

Wenn ich nun die Resultate, wie ich sie aus meinen Versuchen erhalten habe, überblicke und mit denen Dr. Rüth's vergleiche, so geht daraus hervor, dass die Giftigkeit des neuen Präparates entsprechend seinem höheren Quecksilbergehalt gestiegen ist. Rüth hat als tötliche Dosis 0,0037 gr pro Kilo bekommen; diese Dosis auf das neue Präparat berechnet, er-

gibt pro Kilo 0,0034 gr. Und mein Versuchstier, das diese Gabe erhielt, ging, wie bei Rüth, nach vier Tagen zu grunde. Während aber Rüth schon bei 0,0005 gr pro Kilo Eiweiss im Harn auftreten sah, war das bei meinen Versuchen nicht möglich. — Ich stellte, um genaue Resultate über die niederste toxische Grenze zu bekommen, drei Versuche an, wozu ich auch die später zu erwähnenden vier diuretischen noch rechnen könnte; den einen mit 0,00033 gr, den zweiten wiederholt injicierten mit 0,0005 gr und den dritten mit 0,0006 gr pro Kilo, — also mit Gaben, die auf den Hg-Gehalt berechnet, Rüth's Dosen bedeutend übertreffen. Doch in keinem der Fälle trat irgend eine Veränderung im Harn auf. Erst bei Gaben von 0,0007 gr pro Kilo konnte ich Eiweiss im Harn nachweisen. Und es scheint das auch, den diuretischen Versuchen nach zu schliessen, die unterste toxische Grenze des Präparates zu sein. Rüth's Angaben rühren wahrscheinlich von einer Verletzung der Harnröhre beim Katheterisieren und Beimengung von Blut zum Harn her.

Auffallend nun ist, dass bei dem wiederholt injicierten Tiere, das doch Dosen bekam, die nur ganz wenig unter der toxischen standen, auch nach sechstägiger Einverleibung kein Eiweiss im Harn auftrat. Das Tier zeigte nichts auffälliges; es frass auch die letzten Tage mit gutem Appetit, nur war eine geringere Abmagerung zu constatieren. Ausserdem fiel mir das eigentümliche Verhalten der Harnentleerung und Harnbeschaffenheit auf. Während normale Tiere gewöhnlich nur einmal des Tages Harn liessen, geschah dieses bei dem Versuchstier regelmässig jeden Tag zweimal und in ganz regelmässigen Intervallen. Und während der erste Harn trüb war und alkalisch reagierte, war der zweite ganz hell und klar und von saurer oder doch neutraler Reaction.

Was nun die Reizlosigkeit des Mittels betrifft, die von Chibret so sehr hervorgehoben wurde und auch von Rüth angegeben wird, so konnte ich fast bei allen injicierten Tieren eine deutliche Reaction in Form von derben, harten Knoten, aus denen sich bei Druck eine schmierige Masse entleerte, constatieren. Bei dem siebenten Falle, der ganz acut endete, fehlte allerdings die Infiltration, aber die Haut war gerötet

und zwischen ihr und Musculatur ein reichliches sulziges, gallertiges Exsudat.

Um nun die Giftigkeit des Präparates mit der anderer Quecksilberverbindungen vergleichen zu können, habe ich die Versuche Kaufmann's,[1] Neuberger's[2] und Cohnstein's,[3] die mit Sublimat und Calomel Versuche anstellten, durchgesehen. Ich habe nur die Versuche an Kaninchen benutzt und die einzelnen Dosen auf das Kilo und auf den Quecksilbergehalt pro Kilo berechnet.

Kaufmann stellte seine Versuche mit Sublimat an:

Subcutan pro Kilo 0,034 (Hg-Gehalt 0,025) Tod in 22 Stunden,
„ „ „ 0,074 („ „ 0,054) i. 3 Dos., Tod i. 10 Tag.,
„ i. die Bauchhöhle 0,022 („ „ 0,016) Tod nach $2^1/_2$ Stund.

Neuberger verwendete ebenfalls Sublimat:

Subcutan pro Kilo 0,0017 (0,0013) gr, Tier wird getötet,
„ „ „ 0,005 (0,0037) „ Tier wird nach 25 Tagen getötet,
„ „ „ 0,008 (0,0059) „ in 3 Dosen, am 4. Tage tot.

Cohnstein verwandte Calomel:

Subcutan pro Kilo 0,01 (0,0085) gr, Tod nach 1 Tag.

Berechnet man nun bei meinen Versuchen den Hg-Gehalt pro Kilo, so findet sich ein erheblicher Unterschied.

Subcutan pro Kilo 0,0025 (Hg-Gehalt 0,0021). Tier bleibt am Leben.
„ „ „ 0,0034 („ „ 0,0029). Tot nach 4 Tgn.
„ „ „ 0,005 („ „ 0,0043). Tot nach 16 Std.

Während also bei meinen Versuchen bei 0,0029 gr Hg-Gehalt pro Kilo der Tod nach 4 Tagen eintrat, war bei Sublimat eine etwas höhere Dosis (0,0037 gr) noch nicht letal wirkend. Aus diesen Vergleichen geht wohl zur Genüge hervor, dass das Quecksilberoxycyanid ungleich höhere toxische Eigenschaften besitzt, als die ihm an Hg-Gehalt nahestehenden Präparate, Sublimat und Calomel. — Als niederste toxische

1) Sublimatintoxication. Breslau 1888.

2) Über die giftige Wirkung des Quecksilbers auf die Niere. 1889.

3) Über den Einfluss einiger Metalle auf die Nierensecret. Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXX.

Grenze für Kaninchen ist 0,0007 gr pro Kilo anzunehmen, als letale 0,0034. —

Wenn ich nun eine allgemeine Schilderung der Wirkung des Quecksilberoxycyanids gebe, so muss ich vor allem unterscheiden zwischen den einfachen toxischen Dosen und den letalen. Bei ersteren zeigt sich keine Unregelmässigkeit im Verhalten des Tieres, ausser dem Auftreten von Eiweiss. Atmung und Kot werden nicht im geringsten verändert. Anders dagegen verhält es sich bei den letalen Dosen. Hier tritt gleich nach der Injection eine sehr starke Unruhe des Tieres ein. Die Tiere werfen sich von einer Seite auf die andere; erst nach einer Stunde werden sie ruhig und im weitern Verlaufe liegen sie ganz regungslos da. Charakteristisch ist, was auch von Kaufmann erwähnt wurde, dass die Tiere im späteren Verlaufe der Vergiftung die Schnauze auf den Boden des Käfigs legen und nur ab und zu den Kopf mechanisch heben, als ob sie im Schlafe mit dem Kopfe nicken würden. Allmählig erlöschen die Reflexe und die Atmung erlischt dann, wie auch Rüth constatierte, vor dem Herzstillstand. Eiweiss konnte ich bei einem ganz acut vergifteten Tiere schon eine Stunde nach der Injection nachweisen; Zucker nur bei einem Tiere, das nach vier Tagen verendete. Die Blase war in den zwei Fällen (sechster und siebenter) vollkommen leer. Ausserdem trat beim sechsten Fall eine bedeutende Temperaturerniedrigung, von 39,5 ° C. auf 36,9 ° C. auf.

Ganz kleine Dosen dagegen, die unter der toxischen Grenze stehen, scheinen auch in oft wiederholten Gaben keine Wirkung zu entfalten, mit Ausnahme einer geringgradigen Abmagerung.

Wenn ich nun die Wirkungsweise des Präparates mit der anderer Hg-Verbindungen betrachte, so weicht dasselbe in zwei Punkten davon ab. Während nämlich bei den gewöhnlichen Hg-Intoxicationen das ganze Vergiftungsbild von den Erscheinungen im Darme beherrscht wird, die schon nach 18 bis 24 Stunden sich geltend machen und erst in zweiter Linie eine Alteration der Niere auftritt, konnte ich bei meinen Versuchen und denen Rüth's eine Abweichung hievon bei Hg-Oxycyanid constatieren. Die erste Erscheinung, die bei toxi-

schen Dosen auftrat, war die einer Nierenaffection, während der Kot von normaler Consistenz war. Auch bei den zur Section gekommenen Fällen (sechs und sieben) war der Kot im Rectum hart und geballt. Auch bei den hohen toxischen Dosen fanden sich keine Geschwüre, keine Schorfe, höchstens geringe Injection der Darmschleimhaut. Nur in einem einzigen Falle, der nicht letal endete (fünf), war der Kot vorübergehend weich.

Die Nierenaffection dagegen macht sich sehr rasch nach der Injection geltend und verläuft unter dem Bilde einer parenchymatösen Nephritis mit viel Eiweiss, Epithelien, Cylindern und ab und zu auch unter Auftreten von Zucker. Auffallend ist auch, dass viele Forscher bei Sublimat-Vergiftungen an Kaninchen entweder gar nicht oder nur ab und zu Eiweiss auftreten sahen, wie Kaufmann, Salikowsky und Rosenbach.

Was nun die zweite Verschiedenheit des Hg-Oxycyanids von der Wirkung anderer Hg-Präparate betrifft, so soll sie später bei der diuretischen Wirkung zur Sprache kommen.

Von den übrigen Erscheinungen, die bei den letal endenden Fällen sich zeigten, fielen mir besonders zwei auf: das eigentümliche Verhalten der Atmung und die Temperaturabnahme.

Kaufmann erwähnt in seiner Arbeit über Sublimatintoxication: „In den meisten Fällen macht sich eine erhebliche Alteration der Atmung bei Sublimatvergiftung geltend. Sie wurde frequenter, unregelmässig und erfolgte stossweise.“ Diese Wahrnehmung deckt sich mit der von Rüth und mir beobachteten nur insoweit, als die Atmung in späterem Verlauf der Vergiftung thatsächlich unregelmässig wird, aber nicht frequenter, sondern langsamer und tiefer. Und in diesem Punkte stimmen die Erfahrungen v. Limbeck's, der die Atmung an urämischen Tieren, denen er die Nieren exstirpierte, überein; er sagt, dass mit Zunahme der Benommenheit des Tieres sich die Zahl der Atemzüge vermindere, aber an Tiefe zunehme. Sowohl Rüth nun, wie ich, konnten in je zwei Fällen eine eigentümliche Erscheinung constatieren, die allerdings nicht constant sich zeigte. Während die Tiere nach der Injection eine normale oder höchstens minimale Steigerung der Atmungsfrequenz zeigten, stieg nach 10–15 Minuten die Zahl der Atem-

züge sehr bedeutend an. Rüth zählte in seinen beiden Fällen 120, ich in einem 160, in dem zweiten 90 Atemzüge in einer Minute. Doch dauerte in keinem der Fälle diese Erscheinung lang; nach 10, höchstens 30 Minuten sank die Frequenz auf die Norm oder unter dieselbe. — Was die Ursache dieser eigentümlichen Erscheinung war, vermochte ich nicht zu finden. Vielleicht liegt eine Reizung der Vagus-Endigungen in der Lunge vor oder es liegt die Ursache cerebral.

In Betreff Abnahme der Körpertemperatur bei den letal endigenden Fällen, wie sie Rüth und ich beobachteten, erwähnt schon Kaufmann mehrere Beobachtungen. So fiel in einem Falle die Temperatur am letzten Tage auf 37,9 °, während sie tags vorher 38,7 ° und vor dem Versuche 40,2 ° betragen hatte. In meinem Falle sank die Temperatur von 39,5 ° C. auf 36,9 °; während Rüth in einem Falle ein Sinken von 39 ° auf 37,7 °, in einem zweiten von 39,2 ° auf 38,6 ° bemerkte. v. Limbeck [1]) nun, der bei seinen urämischen Tieren auf die Temperatur-erniedrigung achtete, zählt mehrere Fälle auf. Bei einem Hund sank sie von 38,3 ° auf 35,3 °, in einem zweiten Fall sogar auf 33,3 ° C. v. Limbeck gibt für diese Erscheinung zwei Erklärungen: Entweder kann die cerebrale Wärmeregulierung infolge einer Narkose der cerebralen Regulierungsmaschinen sehr geschädigt sein, so dass der Wärmeverlust nicht mehr durch hinreichende Wärmebildung ersetzt wird, — oder es wird durch Urämie eine Herabsetzung der chemischen Prozesse, spec. der Verbrennung gesetzt.

Wenn ich nun die Erscheinungen der veränderten Atmung, der Temperatur-Erniedrigung und der Anurie, wie sie bei den subacut verlaufenden Hg-Oxycyanid-Vergiftungen auftreten, mit den Beobachtungen v. Limbeck's an uraemischen Tieren, denen die Nieren exstirpiert worden waren, vergleiche, so scheint es, dass die Tiere an Urämie zu grunde gegangen sind. Und diese Anschauung wird von vielen Forschern geteilt. So gelang es Doléris und Butte, im Blute von Tieren, die mit Hg langsam vergiftet worden waren, Harnstoff nachzuweisen und sie

1) Zur Lehre von der urämischen Intoxication. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXX p. 180.

gelangten zu der Annahme, dass in den langsam verlaufenden Vergiftungsfällen der Tod durch Urämie infolge von Insufficienz der Niere eintrete.

Anders dagegen verhält sich die Sache bei den ganz acut endigenden Fällen, wie beim siebenten Fall. Ob es sich aber hier um eine spezifische Wirkung des Hg auf das Herz handle, wie Mering behauptet, oder ob die Ursache eine Fermentintoxication sei, wie Jolles, Heinike, Bergmann und Angerer behaupten, muss ich dahingestellt lassen.

Interessant nun sind zwei Erscheinungen, die ich bei der Section gefunden und die von anderen Autoren als bemerkenswert für die Hg-Vergiftung erwähnt wurden. So sagen Doléris und Butte: „Le ventricle gouche du coeur est trés contracte et ne contient presque pas de caillots, tandisque ventricle droit est absolument rempli.“ Kaufmann hat dieselbe Beobachtung wiederholt gemacht. Auch in meinen zwei tödlich verlaufenden Fällen (sechs und sieben) war der l. Ventrikel leer, fest contrahiert, während der rechte strotzend mit teils geronnenem, teils flüssigem Blute erfüllt war.

Die zweite Erscheinung, die auch Kaufmann öfters constatierte, war ein starkes Oedem der Lunge und ein verschiedenes, geflecktes Aussehen der Lunge. Letztere bezog Kaufmann auf verschiedene Blutfüllung, während er für die Erscheinungen am Herzen und am Oedem eine starke Gerinnselbildung in der Lunge verantwortlich machte. Er hat nun diese Gerinnselbildung auch intravital nachgewiesen. Entstehen in der Lunge durch eine solche Gerinnselbildung Capillar-Verstopfungen, so kommt es zu Stauungs-Erscheinungen im rechten Herzen; andererseits aber wird um so weniger Blut in den l. Ventrikel gelangen, je grösser die Hindernisse in der Lunge sind. Infolgedessen wird der Puls klein, der Blutdruck wird geringer. Schliesslich erlahmt der linke Ventrikel, während der strotzend gefüllte rechte noch weiter schlägt und als Folgezustand das Lungenoedem schafft.

III. Diuretische Wirkung des Quecksilberoxycyanids.

Schon von Alters her war bekannt, dass die Quecksilberverbindungen eine harntreibende Wirkung besitzen. Doch war diese Thatsache allmählich in Vergessenheit geraten und erst im Jahre 1885 glückte es Jendrassik, diese Eigenschaft des Quecksilbers zu beobachten. Er sah nämlich bei einem durch Zufall mit Calomel behandelten Hydropiker ein rasches Schwinden der Oedeme und gesteigerte Diurese. Seitdem nun wurden die Hg-Verbindungen, speciell das Calomel, überall als Diureticum verwendet, und die klinische Litteratur besitzt hierüber schon ein stattliches Material. Weniger aber sind die experimentellen Arbeiten über dieses Gebiet. Schröder suchte an durchbluteten Nieren diese Frage zu lösen. Cohnstein dagegen trat dieser Erscheinung näher, indem er an Kaninchen die Frage studierte; und er fand eine sehr starke Diurese bei Calomelgaben rasch nach der subcutanen Injection auftreten. Jedoch wandte Cohnstein so hohe Dosen an, dass die Tiere innerhalb kurzer Zeit zu grunde gingen.

Desgleichen konnte nun Rüth an hungernden Tieren bei gewissen letalen Dosen von Quecksilberoxycyanid eine rasch auftretende, ziemlich erhebliche Diurese constatieren. So stieg in einem Fall die Harnmenge, die normal pro Stunde 4 ccm betrug, auf 9,5 ccm pro Stunde; in einem zweiten Falle von der normalen Harnmenge von 4 ccm pro Stunde auf 22,5 ccm pro Stunde. Jedoch trat dabei schon Eiweiss und Zucker im Harn auf.

Nachdem nun festgestellt war, dass Quecksilberoxycyanid in den letal wirkenden Dosen eine ziemlich beträchtliche Diurese bei hungernden Tieren hervorrief, versuchte ich mit Dosen, die unter der toxischen Grenze standen, den gleichen Erfolg zu erzielen. Ich verwandte hiezu teils hungernde Tiere, teils mit gewöhnlicher Nahrung gefütterte, teils mit Milch und Semmel genährte. Ausserdem gab ich das Mittel in einigen Fällen subcutan auf einmal oder in drei gleiche Dosen geteilt, in einem Falle auch per os. Um genaue Resultate zu erhalten, wurde zuerst 24—36 Stunden lang die normale Harnmenge

durch Katheterisieren bestimmt, dann die Tiere immer zur bestimmten Zeit injiciert.

Erster Versuch.

Hungerndes Kaninchen 2540 gr schwer.

Das Tier bekommt drei Tage nacheinander jeden Tag 0,0012 gr in drei gleichen Dosen von 0,0004 gr Quecksilberoxycyanid injiciert.

Versuchstage	Injection	Catheterisat.	Harnmenge	Harnmenge pro Stunde	React.
17. XII.	—	12	—	—	alkal.
	—	8	21	3	sauer
18. XII.	8	8	31	2,5	„
	12	12	8	2	„
	4	4	9	2,3	„
	—	8	7	1,8	„
19. XII.	8	8	22	1,9	„
	12	12	15	3,8	„
	4	4	12	3	„
	—	8	13	3	„
20. XII.	8	8	23	1,9	„
	12	12	11	2,8	„
	4	4	14	3,5	„
	—	8	11	2,8	„

Zweiter Versuch.

Hungerndes Kaninchen 2350 gr schwer. Das Tier bekommt an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeden Tag eine einmalige subcutane Injection von 0,0012 (0,0005) gr Hg-Oxycyanid.

Versuchstage	Injection	Catheterisat.	Harnmenge	Harnmenge pro Stunde	React.
18. XII.	—	8	—	—	sauer
19. XII.	8	8	22	1,9	„
	—	12	14	3,5	„
	—	4	11	2,8	„
	—	8	14	3,5	„
20. XII.	8	8	21	1,8	„
	—	12	7	1,8	„
	—	4	7	1,8	„
	—	8	10	2,5	„

Dritter Versuch.

Hungerndes Kaninchen 3050 gr schwer. Das Tier bekommt an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeden Tag 0,0018 in drei Dosen von 0,0006 gr Quecksilberoxycyanid per os.

Versuchstage	Gabe der Dosis	Catheterisat.	Harnmenge	Harnmenge pro Stunde	Reaction	Eiweiss
21.XII.	—	6	—	—	alkal.	—
22.XII.	8	8	40	2,8	alkal.	—
	12	12	14	3,5	neutral	—
	4	4	7	1,8	sauer	—
	—	8	7	1,8	„	—
23.XII.	8	8	16	1,4	„	—
	12	12	5	1,3	„	—
	4	4	5	1,8	„	—
	—	—	6	1,8	„	—

Vierter Versuch.

Bei dem letzten Versuche wurde ein normales Tier eingeschaltet, das die gleiche Nahrung (eine halbe Semmel in Milch getränkt) wie das Versuchstier erhielt.

Versuchstier 2390 gr schwer. Bekommt an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeden Tag 0,0014 (0,0005) gr Hg-Oxycyanid injiciert.

Versuchs-Tier.					Normales Tier.			
Versuchstag	Inject.	Cathet.	Harnmenge	Harnmenge pro Stunde	Versuchstag	Cathet.	Harnmenge	Harnmenge pro Stunde
3.I.94.	—	11h.	130	—	3.I.94.	11h.	75	—
	—	6	18	2,6		6	42	6
4.I.	10	10	38	2,7	4.I.	10	34	2,5
	—	6	28	3,5		6	22	2,9
5.I.	11	11	31	1,9	5.I.	11	21	1,3
	—	6	18	2,6		6	20	2,9
6.I.	10	10	28	1,7	6.I.	10	19	1,2
	—	6	13	2,1		6	18	3
7.I.	—	11	14	0,9				

Vorausgehende Versuche legen wohl zur Genüge klar, dass Hg-Oxycyanid in Dosen, die unter der toxischen Grenze stehen, keine Diurese erzeuge. Es scheint also die beim achten Fall, dem wiederholt injicierten Tiere, das mit gewöhnlichem Futter

genährt wurde, auftretende Vermehrung der Harnmenge nur eine zufällige gewesen zu sein. Ob nun Quecksilberoxycyanid als solches wegen der negativen Resultate, die ich an Kaninchen erhalten habe, als Diureticum schon vollständig zu verwerfen sei, vermag ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls sind hierüber noch eingehendere Versuche und zwar an solchen Tieren anzustellen, die gegen Quecksilber nicht so empfindlich sind, wie die Kaninchen.

Wenn ich nun die Eigenschaften des Quecksilberoxycyanids, wie ich sie aus meinen Versuchen kennen gelernt habe, in Kürze zusammenfasse, so ergibt sich Folgendes:

I. Quecksilberoxycyanid hat eine ziemlich bedeutend eiweissfällende, mithin ätzende Wirkung, die allerdings der des Sublimats nachsteht, die aber immerhin nicht aus dem Auge gelassen werden darf.

II. Quecksilberoxycyanid hat hohe giftige Eigenschaften, welche jene des Sublimats und Calomels übertreffen.

III. Diese toxischen Eigenschaften machen sich vor allem in einer Alteration der Niere geltend.

IV. Quecksilberoxycyanid erzeugt bei letalen Dosen eine ziemlich hohe Diurese; bei Dosen unter der toxischen Grenze tritt keine Diurese auf. –

Zum Schlusse nun sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Tappeiner, für die Überlassung dieses Themas, sowie für die zahlreichen Anleitungen, und auch Herrn Dr. med. et phil. J. Brandl für die mannigfachen Ratschläge meinen besten Dank auszusprechen.